

(19) SU (11) 1827797 (13) A3(51) 6 A 61 K 9/08, 31/245

Комитет Российской Федерации  
по патентам и товарным знакам

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
к патенту

ВСЕРОССИЙСКАЯ  
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ  
БИБЛИОТЕКА

(21) 4927859/14 (22) 30.04.91  
(46) 20.05.96 Бюл. № 14  
(72) Леонидов Н.Н.  
(71) Временный межотраслевой научно-тех-  
нический коллектив "Биоэффект"  
(73) Леонидов Н.Н.  
(56) Машковский М.Д. Лекарственные  
средства, т.1, с.332-333.  
(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ  
АНЕСТЕЗИИ ГЛАЗ  
(57) Изобретение относится к фармации и  
может быть использовано в медицине для

анестезии глаз. Целью изобретения являет-  
ся повышение местноанестезирующей  
активности, снижение побочного действия,  
увеличение сроков годности за счет по-  
вышения стабильности лекарственного пре-  
парата. Цель достигается за счет того, что  
лекарственный препарат для анестезии глаз  
содержит в качестве действующего веще-  
ства  $\beta$ -форму дижанина и растворитель при  
следующем соотношении компонентов,  
мас. %:  $\beta$ -форма дижанина 0,05 - 0,5; рас-  
творитель 99,5 - 99,95.

SU 1827797 A3

BEST AVAILABLE COPY

SU 1827797 A3

3

1827797

4

Изобретение относится к формации и может быть использовано в медицине для анестезии глаз.

Целью изобретения является повышение местноанестезирующей активности, снижения побочного действия и увеличение сроков годности за счет повышения стабильности лекарственного препарата.

Цель достигается за счет того, что лекарственный препарат для анестезии глаз содержит в качестве действующего вещества  $\beta$ -форму дикаина и фармацевтический растворитель при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

$\beta$ -Форма дикаина 0,05-0,5

Фармацевтический

растворитель

99,15-99,95

В качестве фармацевтического растворителя может быть использован любой растворитель, применяемый для приготовления глазных капель.

В отличие от прототипа предложенный лекарственный препарат для анестезии глаз в качестве действующего вещества содержит  $\beta$ -форму дикаина, ранее не применяемую в медицинской, в том числе в глазной практике.

$\beta$ -Форма гидрохлорида 2-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты (дикаина) известна как ановое синтетизированное биологически активное вещество.

$\beta$ -Форм дикаина представляет собой мельчайший кристаллический порошок белого цвета, растворимый в воде и спирте, практически нерастворимый в эфире. В отличие от известного фармакопейного дикаина  $\beta$ -форма растворима в хлороформе. Водный раствор (1 %) имеет значение pH в пределах 4,5-6,0. Новая кристаллическая модификация дикаина ( $\beta$ -форма) характеризуется одним эндотермическим эффектом плавления при  $148,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$  и следующими значениями межплоскостных расстояний d и относительных интенсивностей рефлексов:

J <sub>отн</sub>	d, Å	J <sub>отн</sub>	d, Å
3	26,140	1	4,137
100	12,755	5	4,001
27	8,538	3	3,849
6	6,380	5	3,828
2	6,117	3	3,585
6	5,644	7	3,515
12	5,491	3	3,427
58	5,096	3	3,342
17	4,874	3	3,310
10	4,486	3	3,170
15	4,244	4	3,158
7	4,418	4	3,149

1	3,054	1	2,514
2	2,979	1	2,454
1	2,944	1	2,419
1	2,903	1	2,346
4	2,824	1	2,308
2	2,789	1	2,256
1	2,762	1	2,232
2	2,744	1	2,166
2	2,678	1	2,008
1	2,631	2	1,953
1	2,570	1	1,681
1	2,534	1	1,584

Способ получения новой кристаллической модификации дикаина ( $\beta$ -формы) заключается в том, что раствор фармакопейного дикаина в воде или органическом растворителе или в их смеси охлаждают хладагентом со скоростью не ниже  $8^\circ\text{C}/\text{мин}$  до полной кристаллизации раствора с последующим отделением полученных кристаллов и их сушкой. При этом в качестве органического растворителя может быть использован этанол, а в качестве хладагента жидкий азот, сушка может быть осуществлена вакуумированием при давлении не выше  $10^{-2}$  мм рт.ст.

Выбор концентраций  $\beta$ -формы дикаина обусловлен тем, что только в указанном интервале концентраций проявляется высокий местноанестезирующий эффект, не сопровождаемый побочными действиями.

При концентрациях  $\beta$ -формы дикаина ниже 0,05% местноанестезирующий эффект лекарственного препарата резко снижается, а при концентрации выше 0,5% наблюдаются признаки побочного действия: волнистость и матовость поверхности глазного яблока.

Лекарственный препарат может содержать алкильное производное целлюлозы (метил, этил, пропил и т.д.), поскольку все они вызывают увеличение вязкости капель, что способствует наиболее эффективному использованию действующего вещества.

Лекарственный препарат (глазные капли) готовят следующим образом. В емкость загружают рассчитанное количество  $\beta$ -формы дикаина. В другую емкость загружают рассчитанное количество натрия хлорида, добавляют 1/4 объема воды очищенной и перемешивают. После растворения вещества все растворы сливают в одну емкость, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемешивают.

Полученные растворы разливают в сухие стерильные флаконы, закупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при  $120^\circ\text{C}$  в течение 8 мин. Хранят препарат при темпе-

BEST AVAILABLE COPY

5

1827797

6

ратура не выше 25°C в защищенном от света месте. Срок годности 12 мес. (срок наблюдения).

Высокая местноанестезирующая активность  $\beta$ -формы дикаина позволяет снизить его концентрацию в лекарственном препарате в сравнении с прототипом а три и болова и, таким образом, значительно уменьшить токсичность препарата.

Лекарственный препарат с метилцеллюлозой готовят следующим образом. К рассчитанному количеству метилцеллюлозы добавляют 1/2 объема воды очищенной и помещают в холодильник на 10-12 ч для набухания и растворения, после чего рас-

твор фильтруют. В емкость загружают рассчитанное количество  $\beta$ -формы дикаина. В другую емкость загружают рассчитанное количество натрия хлорида, добавляют 1/4 объема воды очищенной и перемешивают. После растворения вещества все растворы сливают, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемешивают.

Полученные объемы разливают в сухие стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при 120°C в течение 8 мин. Хранят препарат при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Срок годности 12 мес.

#### Ф о р м у л а и з о б р а т е н и я

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ ГЛАЗ

Лекарственный препарат для анестезии глаз, содержащий дикаин и растворитель, отличающийся тем, что, с целью повышения местноанестезиру-

ющей активности, снижения побочных действия и увеличения сроков годности за счет повышения стабильности, в качестве действующего вещества он содержит  $\beta$ -форму дикаина при следующем соотношении компонентов, мас. %:

$\beta$ -форма дикаина 0,05 - 0,5; растворитель 99,5 - 99,95.

Редактор	Составитель Н.Леонидов Техред М.Моргентал	Корректор Л.Пилипенко
Заказ 295	Тираж НПО "Поиск" Роспатента 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5	Подписное

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101

BEST AVAILABLE COPY

1827797

Стр. 1 из 4



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ  
(РОСПАТЕНТ)

(19) **SU** (11) **1827797** (13) **A3**(51) **G A61K9/08, A61K31/245**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту СССР

Статус: по данным на 19.09.2005 - прекратил действие, но может быть  
восстановлен

(14) Дата публикации: 1996.05.20

(21) Регистрационный номер заявки: 4927859/14

(22) Дата подачи заявки: 1991.04.30

(46) Дата публикации формулы изобретения:  
1996.05.20(56) Аналоги изобретения: Машковский М.Д.  
Лекарственные средства, т.1, с.332-333.(71) Имя заявителя: Временный  
межотраслевой научно-технический  
коллектив "Биозфакт"

(72) Имя изобретателя: Леонидов Н.Б.

(73) Имя патентообладателя: Леонидов  
Н.Б.

### (54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ ГЛАЗ

Изобретение относится к фармации и может быть использовано в медицине для анестезии глаз. Целью изобретения является повышение местноанестезирующей активности, снижение побочного действия, увеличение сроков годности за счет повышения стабильности лекарственного препарата. Цель достигается за счет того, что лекарственный препарат для анестезии глаз содержит в качестве действующего вещества  $\beta$ - форму дикаина и растворитель при следующем соотношении компонентов, мас. %:  $\beta$ - форма дикаина 0,05 - 0,5; растворитель 99,5 - 99,95.

### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к фармации и может быть использовано в медицине для анестезии глаз.

Целью изобретения является повышение местноанестезирующей активности, снижение побочного действия и увеличение сроков годности за счет повышения стабильности лекарственного препарата.

Цель достигается за счет того, что лекарственный препарат для анестезии глаз содержит в качестве действующего вещества  $\beta$ -форму дикаина и фармацевтический растворитель при следующем соотношении компонентов, в мас.  $\beta$ -Форма дикаина 0,05-0,5

Фармацевтический растворитель 99,15-99,95

В качестве фармацевтического растворителя может быть использован любой растворитель, применяемый для приготовления глазных капель.

В отличие от прототипа предложенный лекарственный препарат для анестезии глаз в качестве

BEST AVAILABLE COPY

1827797

Стр. 2 из 4

действующего вещества содержит  $\beta$ -форму дикаина, ранее не применяемую в медицинской, в том числе в глазной практике.

$\beta$ -форма гидрохлорида 2-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты (дикаина) известна как вновь синтезированное биологически активное вещество.

$\beta$ -форма дикаина представляет собой мельчайший кристаллический порошок белого цвета, растворимый в воде и спирте, практически нерастворимый в эфире. В отличие от известного фармакопейного дикаина  $\beta$ -форма растворима в хлороформе. Водный раствор (1%) имеет значение pH в пределах 4,5-6,0. Новая кристаллическая модификация дикаина ( $\beta$ -форма) характеризуется одним эндотермическим эффектом плавления при  $148,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$  и следующими значениями межплоскостных расстояний  $d$  и относительных интенсивностей рефлексов:  $J_{\text{отн}} d, \text{\AA} J_{\text{отн}} d, \text{\AA}$  3 26,140 1 4,137 100 12,755 5 4,001 27 8,538 3 3,949 6 6,380 5 3,828 2 8,117 3 3,585 6 5,644 7 3,515 12 5,491 3 3,427 56 5,096 3 3,342 17 4,874 3 3,310 10 4,486 3 3,170 15 4,244 4 3,156 7 4,418 4 3,149 1 3,064 1 2,514 2 2,979 1 2,454 1 2,944 1 2,419 1 2,903 1 2,346 4 2,824 1 2,308 2 2,798 1 2,256 1 2,762 1 2,232 2 2,744 1 2,166 2 2,678 1 2,008 1 2,631 2 1,953 1 2,570 1 1,691 1 2,534 1 1,584

Способ получения новой кристаллической модификации дикаина ( $\beta$ -формы) заключается в том, что раствор фармакопейного дикаина в воде или органическом растворителе или в их смеси охлаждают хладагентом со скоростью не ниже  $8^\circ\text{C}/\text{мин}$  до полной кристаллизации раствора с последующим отделением полученных кристаллов и их сушкой. При этом в качестве органического растворителя может быть использован этанол, а в качестве хладагента жидкий азот, сушка может быть осуществлена вакуумированием при давлении не выше  $10^{-2}$  мм рт.ст.

Выбор концентрации  $\beta$ -формы дикаина обусловлен тем, что только в указанном интервале концентраций проявляется высокий местноанестезирующий эффект, не сопровождаемый побочными действиями.

При концентрации  $\beta$ -формы дикаина ниже 0,05% местноанестезирующий эффект лекарственного препарата резко снижается, а при концентрации выше 0,5% наблюдаются признаки побочного действия- волнистость и матовость поверхности глазного яблока.

Лекарственный препарат может содержать алкильное производное целлюлозы (метил, этил, пропил и т.д.), поскольку все они вызывают увеличение вязкости капель, что способствует наиболее эффективному использованию действующего вещества.

Лекарственный препарат (глазные капли) готовят следующим образом. В емкость загружают рассчитанное количество  $\beta$  формы дикаина. В другую емкость загружают рассчитанное количество натрия хлорида, добавляя 1/4 объема воды очищенной и перемешивают. После растворения веществ все растворы сливают в одну емкость, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемешивают.

Полученные растворы разливают в сухие стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при  $120^\circ\text{C}$  в течение 8 мин. Хранят препарат при температуре не выше  $25^\circ\text{C}$  в защищенном от света месте. Срок годности 12 мес. (срок наблюдения).

Высокая местноанестезирующая активность  $\beta$ -формы дикаина позволяет снизить его концентрацию в лекарственном препарате в сравнении с прототипом в три и более раз и, таким образом, значительно уменьшить токсичность препарата.

Лекарственный препарат с метилцеллюлозой готовили следующим образом. К рассчитанному количеству метилцеллюлозы добавляют 1/2 объема воды очищенной и помещают в холодильник на

1827797

Стр. 3 из 4

10-12 ч для набухания и растворения, после чего раствор фильтруют. В емкость загружают рассчитанное количество  $\beta$ -формы дикаина. В другую емкость загружают рассчитанное количество натрия хлорида, добавляют 1/4 объема воды очищенной и перемешивают. После растворения веществ все растворы сливают, добавляют воды очищенной до заданного объема и перемешивают.

Полученные объемы разливают в сухие стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при 120°C в течение 8 мин. Хранят препарат при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Срок годности 12 мес.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат для анестезии глаз, содержащий дикаин и растворитель, отличающийся тем, что, с целью повышения местноанестезирующей активности, снижения побочного действия и увеличения сроков годности за счет повышения стабильности, в качестве действующего вещества он содержит  $\beta$ -форму дикаина при следующем соотношении компонентов, мас. б-форма дикаина 0,05 0,5; растворитель 99,5 99,95.

1827797

Стр. 4 из 4

## ИЗВЕЩЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИИ ПРАВОВОГО СТАТУСА

Код изменения правового статуса	РА4А - Прекращение действия авторского свидетельства СССР на изобретение на территории Российской Федерации и выдача патента Российской Федерации на изобретение на оставшийся срок
Номер бюллетеня	15/1997
Дата публикации бюллетеня	1997.05.27
(73) Имя патентообладателя	ЛЕОНИДОВ Н.Б.
Документ	<u>В формате PDF</u>
Код изменения правового статуса	ММ4А
Пояснение	Досрочное прекращение действия патентов РФ из-за неуплаты в установленный срок пошлин за поддержание патента в силе
Дата публикации бюллетеня	2005.01.10
Номер бюллетеня	200501
Дата прекращения действия патента	2004.05.01